

Journée rencontre Waldenström
Vienne, 18 septembre 2009.

La macroglobulinémie de Waldenström

Conférence du Professeur Olivier Tournilhac

Service d'Hématologie et de Thérapie cellulaire. CHU de Clermont-Ferrand

Le Pr. Tournilhac appartient à deux groupes de médecins qui travaillent sur les hémopathies malignes, le GOELAMS et le GCFLC/MW. Ce dernier est un groupe coopératif plus particulièrement intéressé par les hémopathies lymphoïdes et dont la Présidente est le Pr. Leblond. Etant en poste dans le service d'Hématologie d'un CHU de province, Clermont-Ferrand, il voit en consultation des patients présentant des pathologies diverses et pas uniquement des patients Wald, comme, par exemple, Steven Treon au DFCI, à Boston.

Historique, définition et épidémiologie

Après avoir rappelé que la maladie avait été décrite pour la première fois en 1944, par Jan Gösta Waldenström, à partir du cas de deux patients qui présentaient des épistaxis, une anémie, des adénopathies, une fibrinopénie et une hyperglobulinémie, le Pr. Tournilhac indique que :

* la macroglobulinémie de Waldenström (MW) est définie dans la classification OMS comme : un lymphome lymphoplasmocytaire, non hodgkinien, avec une infiltration de la moelle osseuse et la présence d'une IgM monoclonale, de type IgM kappa ou IgM lambda, qui présente un pic visible à l'électrophorèse des protéines.

* La MW est une maladie à prédominance masculine dont l'incidence est de 1,7 chez la femme et 3,4 chez l'homme, par million d'habitants. L'incidence augmente avec l'âge, comme c'est le cas pour l'ensemble des lymphomes et l'âge médian au moment du diagnostic est de 63 ans.

Il existe des variations géographiques : au Japon, dans l'île Kiushu une étude rétrospective portant sur 25 millions d'habitants, menée sur 10 ans (1995-2004), a fait apparaître une incidence de seulement : 0,2 cas / million d'habitants.

Etiologie

On ne connaît pas les causes de la maladie, ni le facteur environnemental ni le virus de l'hépatite C n'ont été confirmés.

Mais dans les antécédents, l'existence d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée GMSI (MGUS en anglais) favorise la survenue de la MW. La MGUS est caractérisée par l'existence d'un pic IgM sans aucun signe de maladie, notamment dans la moelle osseuse, le risque de transformation vers la MW est d'environ 2% par an.

Une histoire familiale peut favoriser la survenue d'une MW.

Deux études importantes (une de Treon aux USA portant sur 257 patients et une de Krinstinson en Scandinavie portant sur 2144 cas) ont fait apparaître une prédisposition du même ordre :

- un parent du 1^{er} degré porteur d'une MW multiplie par 20 le risque de MW et, toujours chez un parent du 1^{er} degré,
- l'existence d'une leucémie lymphoïde chronique multiplie le risque par 3,4
- d'un lymphome, le risque est multiplié par 3
- d'une MGUS, le risque est multiplié par 5

Mais quelles sont les conséquences pratiques de cette information ? Dans la mesure où il n'existe pas de moyen pour prévenir la survenue de la maladie, non plus que de traitement curateur, la détection, valable par exemple dans le cas d'antécédents familiaux de tumeurs de colon, parce qu'on peut prévenir sa survenue, n'est pas pertinente pour la MW. Faut-il inquiéter l'entourage, surveiller les enfants... Le Pr Tournilhac propose : peut-être un contrôle sanguin de temps en temps à partir de l'âge adulte... Il n'y a pas de consensus à ce sujet.

Caractéristiques de la maladie (Nosologie)

Il existe de nombreux lymphomes non hodgkiniens (LNH) qui peuvent atteindre les cellules lymphoïdes B ou T, atteindre principalement les ganglions et parfois la rate et la moelle osseuse, mais aussi, potentiellement des organes non lymphoïdes.

En ce qui concerne l'évolution, il existe deux grands groupes : les lymphomes agressifs et les lymphomes indolents : la maladie de Waldenström est un lymphome indolent.

Lymphomes indolents :

aussi dits « LNH de faible malignité », « lymphopathie » « hémopathie lymphoïde chronique ».

Outre la maladie de Waldenström ils comprennent : LNH centrofolliculaire, LNH de la zone marginale, LNH lymphocytaire (et leucémie lymphoïde chronique), LNH lymphoplasmocytaire et LNH du manteau.

Caractéristiques :

- * Surviennent chez l'adulte, le plus souvent âgé,
- * Avec des cellules lymphomateuses de phénotype B bien différenciées
- * Possibilités de complications auto-immunes
- * Présence d'une hypogammaglobulinémie polyclonale avec un risque infectieux
- * Un pic monoclonal
- * Une évolution lente souvent non menaçante pendant des années mais avec une transformation possible vers une forme plus agressive,
- * Une présentation d'emblée « générale »,
- * Le LNH indolent est en général peu « chimiosensible » et

La chimiothérapie conventionnelle ne peut pas éradiquer la maladie

Philosophie thérapeutique :

- * Large place laissée initialement à l'abstention thérapeutique,
- * Traitements adaptés aux manifestations cliniques et au terrain : âge, antécédents.

Physiopathologie de la MW :

La transformation d'un lymphocyte en clone : des anomalies géniques et épigéniques qui aboutissent à

Une inhibition de l'apoptose : la fonction de mort naturelle de la cellule qui maintient l'organisme en équilibre n'agit plus. D'où une prolifération (mais à un niveau faible) et une accumulation.

Il existe une différenciation intraclonale

La population monoclonale est néanmoins polymorphe. La différenciation va jusqu'au plasmocyte.

Le clone est fonctionnel et secrète une Ig monoclonale

Rôle du microenvironnement

Il envoie des signaux anti-apoptotiques et soutient le métabolisme tumoral, les mastocytes jouent sans doute un rôle à ce niveau et seraient impliqués dans le développement tumoral.

Une maladie à évolution lente

avec accumulation cellulaire et sécrétion d'IgM :

L'accumulation cellulaire dans la moelle osseuse va causer une perturbation de l'hématopoïèse et une insuffisance médullaire. Cette accumulation peut aussi s'effectuer ailleurs que dans la moelle, on parlera alors de syndrome tumoral, avec : adénopathies (ganglions), splénomégalie (rate), hépatomégalie (foie).

La sécrétion d'IgM monoclonale est à l'origine de troubles de mécanisme variés. Chez certains patients elle peut avoir un effet auto-anticorps et agir contre les nerfs (neuropathie) les cellules sanguines : cytopénie, anémie hémolytique, ou elle peut, sous une forme particulière se transformer en cryoglobuline qui se solidifie en dessous de 37°.

L'IgM, en raison de sa taille peut, si son taux atteint un certain niveau, être à l'origine d'une hyperviscosité.

Enfin, si un déséquilibre se produit entre la production des chaînes légères et lourdes, un excès de chaînes légères libres peut entraîner un dépôt de protéines dans les tissus de certains organes : l'amylose.

Pouvant se présenter sous des aspects divers, la maladie de Waldenström est une maladie protéiforme.

L'insuffisance médullaire, le syndrome tumoral et l'hyperviscosité sont liés à l'importance de la masse tumorale, bien que l'hyperviscosité soit aussi liée à certaines caractéristiques des cellules tumorales.

Par contre, les complications liées à la sécrétion : effets auto-anticorps et amylose sont faiblement corrélés avec la masse tumorale.

Découverte de la maladie

C'est une maladie d'évolution lente, longtemps asymptomatique avec des complications « inopinées » possibles.

Les prises de sang systématiques, l'évolution d'une MGUS, la découverte d'adénopathies, la survenue d'une neuropathie et également une asthénie (fatigue) et plus rarement une infection inaugurale ou des épistaxis, conduisent généralement à sa découverte.

Les signes généraux :

Asthénie, amaigrissement progressif, sueurs nocturnes, fièvre et prurit parfois.

Le syndrome tumoral clinique n'est pas toujours présent :

- adénopathies : chez environ 20% des patients. Parfois profondes (utilité du scanner)
- splénomégalie : 20 %
- hépatomégalies : 15% des patients
- autres manifestations (5%) : peau, tube digestif, poumon, os, cerveau (syndrome de Bing Neel)

L'insuffisance médullaire :

La prolifération et la différenciation cellulaires des cellules souches produisent trois grands types de cellules : les neutrophiles, les plaquettes et les globules rouges ; lorsque le nombre des plasmocytes dystrophiques augmente dans la moelle il entraîne une chute dans la production des trois lignées :

- anémie : asthénie, palpitations, malaises, dyspnée et possibilité de déclenchement de douleurs coronariennes

- leucopénie avec possibilité d'infections,
- thrombopénie : risques hémorragiques.

Les cytopénies autoimmunes : il en existe plusieurs formes :

La thrombopénie auto-immune : Se caractérise par une baisse très importante et isolée des plaquettes avec possibilité d'hémorragies.

L'anémie hémolytique auto-immune : autodestruction des hématies dans le sang, deux formes :

avec auto-anticorps chaud (sans relation avec la température extérieure)

- + avec des signes d'hémolyse
- + elle est sensible à la corticothérapie

avec agglutinines froides + ++

l'auto-anticorps dirigé contre le globule rouge est l'IgM monoclonale

- + peut évoluer longtemps avant la découverte de la WM
- + sensible aux conditions météorologiques
- + manifestations aux extrémités (syndrome de Reynaud) et parfois anémie, parfois dépendante des transfusions.

Une maladie proche, «la maladie des agglutinines froides» idiopathique, peut être présente avant la maladie de Waldenström, comme la MGUS.

- + cette forme d'anémie hémolytique n'est pas sensible à la corticothérapie.

Le syndrome d'hyperviscosité :

- + Survient en général avec un pic supérieur à 40g/L, (mais il faut être prudent, parfois moins...)
- + Dépisté par l'examen du fond d'œil (pas de mesure de la viscosité sanguine en France)
- + Manifestations : céphalées, acouphènes, épistaxis vertiges, troubles visuels
- + C'est une **urgence thérapeutique** ;

L'amylose :

Complice environ 2% des MW (par ailleurs parfaitement asymptomatiques.)

C'est la maladie du dépôt des chaînes légères, parfois localisée, parfois systémique avec atteinte :

- + rénale : syndrome néphrotique. Le glomérule laisse passer de grosses molécules, il n'y a plus de filtration d'où protéinurie, hypoprotéinémie et œdème important des membres inférieurs.
- + cardiaque : insuffisance cardiaque. Il existe un service spécialisé, celui du Pr. Jaccard à Limoges pour les amyloses AL à IgM.
- + neurologique : neuropathie

Le diagnostic est difficile, le pronostic dépend de la sévérité de l'atteinte cardiaque.

La cryoglobulinémie :

présente dans 10 à 20 % des cas

* *Il en existe deux formes :*

- + type 1 : pur ; précipitation intravasculaire de l'IgM.
- + type 2 : mixte, l'IgM a une activité anti IgG avec création d'un complexe immun qui se dépose dans les vaisseaux.

* *activation du système immunitaire* → altération endothéliale → vascularite des petits vaisseaux.

* *manifestations :*

- acrosyndrome : Raynaud, cyanose voire nécrose des phalanges (plutôt type 1).

- Purpura vasculaire (sans rapport avec le purpura thrombopénique), sur les membres inférieurs, bilatéral, palpable et causé par la station debout
- neuropathie
- néphropathie

La cryoglobulinémie peut être une indication de traitement.

Dans la maladie de Waldenström, les manifestations cliniques peuvent avoir de multiples causes, c'est le cas pour : les manifestations hémorragiques, les neuropathies périphériques, les anémies, les complications infectieuses et l'insuffisance rénale.

Syndrome hémorragique :

* *de multiples causes peuvent faire saigner :*

- hyperviscosité (épistaxis)
- effet anticoagulant du pic monoclonal : « maladie de Willebrand acquise »
- thrombopénie :
 - due à l'infiltration médullaire → traitement,
 - auto-immune (anticorps anti-plaquettaires)
- mais aussi traitements par anticoagulants ou anti-agrégants plaquettaires (stent)

* *les manifestations hémorragiques :*

- purpura cutané et muqueux,
- bulles hémorragiques buccales
- ecchymose,
- saignement gingival,
- épistaxis,

plus rarement : hémorragie interne : digestive, cérébrale,

Elles sont généralement peu douloureuses... et ne préviennent pas.

Neuropathie périphérique :

Une neuropathie c'est « en général » une altération de la fonction d'un nerf ou d'un groupe de nerfs reliant la moelle épinière aux tissus.

Il existe alors des troubles de la sensibilité qu'on va rechercher:

- *Sensibilité objective* : sensibilité à la piqûre, au froid et au chaud et sensibilité du diapason et aussi la sensibilité proprioceptive : c.a.d la perception du corps dans l'espace.

- *Sensibilité subjective* : fourmillement, brûlures, douleurs.

- *Déficit moteur* : en testant différents muscles et leur force.

Les déficits prédominent sur les voies longues : membres inférieurs.

Pour un hématologue c'est difficile de faire tous ces examens mais avec la WM il faut s'astreindre à le faire, c'est très important : au moins lors du diagnostic et de temps en temps.

- *Troubles neurovégétatifs* si l'innervation des viscères est touchée :

Constipation et hypotension orthostatique peuvent être rencontrés.

Les neuropathies périphériques concernent environ 20 % des MW et peuvent avoir de multiples causes :

- L'activité anticorps anti-myéline (gaine des nerfs) ou neuropathie dite anti-mag : sensitive, douloureuse, avec tremblement, mais pas ou peu de déficit moteur.

- L'amylose peut être une cause,

- La cryoglobulinémie,

- une atteinte méningée par la MW, qui affecte la racine des nerfs qui participent à la structure du nerf
- Les traitements de la MW : il s'agit alors d'une neuropathie toxique : Velcade et précédemment Vincristine sont susceptibles d'avoir cet effet.
- Les antécédents (diabète, neuropathie familiale ou autres traitements que celui de la MW).

Neuropathies de la MW, conduite à tenir : il faut être exhaustif :

- Envisager toutes les étiologies,
- Examen clinique et interrogatoire doivent être de qualité ; le neurologue est souvent indispensable.
- L'électromyogramme doit être réalisé,
- Recherche d'anticorps antimyéline, d'une cryoglobulinémie.
- IRM rachidienne (racines)
- Ponction lombaire avec analyse cytologique, biochimique et phénotypage du liquide céphalo-rachidien.
- Biopsie neuromusculaire : elle peut être demandée et pratiquée par le neurologue mais doit obligatoirement être analysée par un laboratoire de référence : l'analyse du nerf, c'est très compliqué...

L'anémie

* peut être liée à l'insuffisance médullaire:

- + au clone tumoral qui affecte tout particulièrement l'érythropoïèse,
- + à la toxicité (réversible) du traitement,
- + à une myélodysplasie secondaire au traitement, non réversible.

* Mais aussi à l'hémodilution : fausse anémie, la présence de l'immunoglobuline M volumineuse augmente les protides totaux et entraîne une augmentation du volume du sang circulant : les globules rouges, même si leur « stock » n'a pas diminué, sont moins nombreux par unité de volume et l'hémoglobine qui mesure l'anémie est plus basse.

* La présence d'auto-anticorps peut être aussi une cause, comme précédemment indiqué : Anémies hémolytiques auto-immunes :

- + Agglutinines froides
- + Autoanticorps chauds

* Une carence en fer :

S'il existe des manifestations hémorragiques : saignement possible de faible quantité mais régulier, passant inaperçu et qui crée une fuite en fer.

* L'insuffisance rénale peut aussi, à cause de l'effondrement de la production d'EPO peut entraîner une baisse importante des globules rouges.

Complications infectieuses

* Avant tout traitement les patients peuvent développer :

- + une hypogammaglobulinémie « polyclonale » (IgA, IgG notamment sont basses) qui peut être traitée par l'injection régulière d'immunoglobulines tous les 3 ou 4 semaines,
- + une neutropénie (< 500/mm³)

* Aggravation par le traitement :

- + Neutropénie +++ notamment après traitement avec fludarabine
- + Déficit des lymphocytes T +++

Le diagnostic

Définition de la MW :

La maladie de Waldenström (MW) se définit par la présence dans le sérum d'une IgM monoclonale dont le taux est supérieur à 5 g/l associée à l'infiltration de la moelle osseuse par des cellules lymphocytaires de phénotype B ou lymphoplasmocytaires.

Examens initiaux nécessaires : présence d'un gammaglobuline monoclonale et mise en évidence d'un lymphome lymphoplasmocyttaire

* Pic monoclonal mis en évidence par

* L'électrophorèse des protéines du sérum et l'immunofixation,

La migration des protéines dans un champ électrique montre qu'elles se distribuent en fonction de leur charge électrique et de leur poids.

Dans la MW il existe un pic monoclonal qui migre dans les gammaglobulines (parfois entre les béta (β) et les gamma (γ)... c'est lui qu'il faut surveiller, son évolution, c'est ça qui est important.

* L'immunofixation permet de typer et de confirmer la nature de cette immunoglobuline ainsi que le type de chaînes légères associées.

* Evaluation de la moelle osseuse : Objectif : démontrer la présence du lymphome lymphoplasmocyttaire :

* Aspiration médullaire :

Myélogramme (examen cytologique) il est parfois pris en défaut : fibrose.

* Immunophénotypage par cytométrie en flux (on prélève 1 ml de moelle) : il améliore la sensibilité et la spécificité du myélogramme. Certains médecins se contentent de ces deux examens...

* Caryotype et congélation (sont utiles pour la recherche ...)

* La biopsie médullaire : c'est un examen douloureux mais qui permet de voir l'architecture de la moelle

Le « carottage » médullaire : se fait avec un trocart. Il en existe plusieurs sortes et certains facilitent la manœuvre d'extraction de la carotte médullaire... Enfin il est possible aussi de pratiquer une anesthésie au masque pour aider le patient à se détendre...

Autres examens initiaux :

* Examens de base

- Hémogramme
- Exploration de la fonction rénale
- Biologie hépatique et recherche de signes d'hémolyse
- Protéinurie des 24 h et recherche des chaînes légères dans les urines
- Dosage pondéral des IgA et des IgG (fréquemment abaissé)
- Test de Coombs direct et recherche des agglutinines froides pour dépister la possibilité d'une anémie hémolytique,
- Recherche de cryoglobulinémie.

* Examens optionnels

- Scanner,

Très souvent réalisé, il est bon d'en faire un au départ,

- Mais attention à la fonction rénale, aux médicaments (anti-diabétiques oraux) et aux allergies, avant l'injection d'iode.
- Dosage des chaînes légères libres (non pris en charge, dommage c'est un examen utile...)
- Sérologie des hépatites

- Evaluation neurologique (consultation d'un neurologue, EMG, recherche d'anticorps anti-myéline)

* examen non indiqué (sauf exception)

- Tep scan, sauf si suspicion de tumeur.

Facteurs pronostiques

* *Score pronostique* mis au point par le Dr. Pierre Morel à partir d'une analyse statistique. C'est une échelle d'évaluation du risque, au départ d'un traitement, à partir de 5 éléments dits « facteurs de risque »

* Age > 65 ans

* Hémoglobine < 11,5 g/dL

* Plaquettes < $100 \times 10^9 / L$

* $\beta 2$ -microglobuline > 3 mg/L

* composant monoclonal > 70 g/L

La combinaison de ces 5 facteurs a permis de répartir les cas examinés en trois classes : risque faible, risque intermédiaire, risque élevé, suivant le nombre de facteurs de risque présents : de 0 à >2 et de déterminer une probabilité de survie à 5 ans.

Il s'agit d'une étude statistique rétrospective, à partir de dossiers de patients déjà traités ou non. Il ne peut pas être utilisé pour prédire le devenir de patients qui sont ou seront traités avec d'autres médicaments plus récents, mais il peut aider pour la prise de décision, pour essayer de faire mieux, il doit être utilisé de façon positive.

* *Autres facteurs* :

La durée de réponse au traitement, la cytogénétique, et les autres antécédents.

Thérapeutique

* *Les patients asymptomatiques.*

- Faut-il les traiter ?

* On s'est posé la question à propos de la LLC, une maladie proche de la WM mais beaucoup plus répandue et qui bénéficie depuis 10 ans de nombreux travaux de recherche. Elle est classée en trois stades : A, B et C (classification de Binet, utilisée dans le monde entier pour déterminer la mise en place du traitement.).

Les stades A sont totalement asymptomatiques. Une étude prospective a été menée, en France et en Allemagne, concernant des patients avec une LLC.

En stade A on a constitué 2 branches : une où les patients ont été seulement suivis et dans l'autre branche on a traité avec fludarabine + endoxan + rituximab.

L'essai est terminé mais on n'a pas encore les résultats. Y aura-t-il des conséquences du fait qu'on traite plus tôt et plus énergiquement ? Le protocole a été rigoureusement suivi mais il n'est pas certain pour autant qu'on obtiendra des résultats significatifs...

Suivre les exemples : de la leucémie lymphoïde chronique stade A, des myélomes de faible masse tumorale, des lymphomes folliculaires de faible masse tumorale :

* **Ne pas traiter une maladie de Waldenström asymptomatique,**

Et surtout ne pas traiter « un chiffre » (IgM...)

* *Patients symptomatiques :*

- **Motif(s) du traitement :**

* Cytopénie :

. Anémie < 10g/dL

. Neutropénie

- . Thrombopénie < 100 000/mm³
- * Altération de l'état général
- * Syndrome tumoral
- * Manifestations auto-immunes
- * Amylose

Traitements de 1^{ère} ligne

Stratégies classiques :

- * Chloraminophène (alkylant)

Seul ou en association

Discontinu ou continu (il n'y a pas accord des hématologistes)

Il reste un traitement de référence utile dans certaines conditions de fragilité mais il faut éviter une utilisation prolongée.

- * Endoxan ou Cyclophosphamide (alkylant) a été moins utilisé un moment, au profit de la fludarabine. Il est à nouveau largement utilisé et donne de très bons résultats.

En association : DRC : dexaméthasone, Rituximab, cyclophosphamide

DRC est très utilisé... en alternative « plus énergique » au chloraminophène

- * Fludarabine (analogue de nucléoside)

Seule ou en association : FC ou RFC (Rituxan + fludarabine + cyclophosphamide) sont rapidement efficaces.

Toutefois elle présente deux inconvénients : elle compromet fortement le recueil des cellules souches et des risques de myélodysplasie ont été mis en évidence notamment par le Dr. Leleu.

On peut toutefois avancer l'hypothèse que plutôt que fludarabine seule, c'est la combinaison fludarabine + endoxan qui est la plus toxique pour la moelle et elle entraîne des thrombopénies de très longue durée.

- * Rituxan : rituximab

Plutôt en association, pas en monothérapie,

Il a apporté une aide inestimable aux hémopathies B. Il est en général très bien toléré sauf pour certains patients qui présentent des manifestations allergiques qui ne persistent pas après l'arrêt du traitement.

On décrit comme effets secondaires des complications infectieuses, mais en ce qui concerne la leucoencéphalite multifocale progressive, on n'a pas apporté la preuve qu'elle était imputable à rituximab.

Les traitements au-delà de la première ligne

- * Les indications de traitement sont les mêmes que pour la 1^{ère} ligne.

* La reprise du traitement de première ligne est possible si la tolérance et la durée de réponse ont été acceptables...

Nouvelles lignes thérapeutiques

- * l'association RFC

- * L'association R-CHOP

- * Bendamustine (treanda), seule ou en association

* Bortezomib (Velcade) seul ou en association. Le seul essai clinique qui est en cours en France actuellement, c'est avec Bortezomib en 3^{ème} ligne, avec ou sans dexaméthasone.

Les traitements d'urgence

On traite en urgence quand il y a :

- * hyperviscosité

- * syndrome hémorragique
- * cryoglobulinémie symptomatique

Deux modalités doivent être associées :

- les échanges plasmatiques (plasmaphérèse), 2 à 3 sont souvent nécessaires. Objectif : réduire le pic de 50%.

- le traitement de fond avec des associations rapidement efficaces :

- * par exemple fludarabine et endoxan +/- Rituximab ou Bortézomib (Treon)
- * mais pas chloraminophène (lent)

Thérapie cellulaire

* C'est une option souvent discutée mais peu utilisée dans la maladie de Waldenström.

Une étude du registre Français de la SFGM-TC (Société française de la Greffe de moelle et de Thérapie cellulaire) fait apparaître qu'une quarantaine de patients Waldenström ont subi une greffe de cellules souches entre 1996 et 2006

Le Dr. Tournilhac indique qu'il va exposer ce que sont les deux types de greffe dans le seul but d'expliquer, mais pas de promouvoir ces modes de traitement

Autogreffe

Principes

- * forte dose chimiothérapie +/- radiothérapie
- * conditionnement, effet dose (dose unique importante)
- * objectif : éradiquer le maximum de cellules résiduelles

Toxicité

- * viscérale (muqueuses)
- * médullaire : aplasie

Greffon :

- * moelle
- * cellules souches sanguines

Avantages et inconvénients

En général c'est un choix retenu après plusieurs traitements antérieurs avec réponse de 2 ans ou 2ans ½.

En termes de toxicité, si le conditionnement est bien choisi, la toxicité est acceptable.

Mais tous les patients avec une autogreffe rechutent, à terme, et le plus souvent, dans les cinq ans. Toutefois, l'autogreffe avec un bon conditionnement n'est probablement pas plus toxique qu'un traitement cyclophosphamide + fludarabine +endoxan.

Allogreffe conventionnelle

Principes Forte dose de chimiothérapie (+/- radiothérapie)

- * conditionnement : effet dose
- * éradiquer le maximum de cellules résiduelles

Toxicité

- * viscérale (muqueuse)
- * médullaire (aplasie)

Greffon

- * moelle ou
- * cellules souches d'un donneur : apparenté ou HLA compatible

* sang placentaire

Le conditionnement à forte dose va entraîner une aplasie transitoire chez le donneur puis le greffon va agir

Reconstitution allogénique : elle a trois effets :

* une reconstitution hématologique, mais aussi

* une toxicité : GVH (graft versus host) qu'il faut stopper; dès les premiers signes on met en place un traitement par immunosuppresseurs,

* un effet thérapeutique: GVL (graft versus leukemia) C'est l'effet recherché : les lymphocytes T du donneur, s'ils sont responsable de la toxicité GVH sont aussi responsable de la destruction des cellules malignes : leucémie, myélome multiple ou Wald.

Si on supprime les lymphocytes T : le patient rechute... Donc il y a bien un effet thérapeutique du greffon mais possibilité d'un effet délétère.

Avantages et inconvénients de l'allogreffe :

(Les +)

* pas de réinjection de cellules tumorales

* réduction de la maladie résiduelle :

- par l'effet du conditionnement

- par l'effet GVL

(Les -)

* toxicité viscérale (muqueuses, foie, peau)

* maladie du greffon contre l'hôte (GVH)

* complications infectieuses.

Mini-allogreffe

Les principes

* Synonymes : allogreffe à conditionnement réduit, allogreffe non-myéloablative.

* Conditionnement d'intensité réduite : uniquement immunosuppresseur

- chimiothérapie +/- radiothérapie

- permet la prise du greffon

Toxicité réduite

* limitation de la toxicité viscérale

* aplasie limitée et de courte durée

Greffon

* moelle

* cellules souches d'un donneur apparenté ou non, HLA compatible

* sang placentaire

Après la greffe, la moelle du receveur va peu à peu disparaître et être remplacée par celle du donneur. C'est ce qu'on appelle le chimérisme mixte.

Effet thérapeutique

Il repose uniquement sur l'effet GVL et il peut être amélioré par une injection ultérieure de lymphocytes du donneur. Mais la contrepartie reste la même :

Toxicité principale

GVH « Graft versus Host »

avantages et inconvénients de la mini-allogreffe :

(Les +)

* faible toxicité viscérale

* pas ou peu d'aplasie

* effet GVL

(Les -)

- * maladie du greffon contre l'hôte
- * non prise du greffon et rechute
- * infections

Allogreffe (mini + conventionnelle) : résultats

Résultats en moyenne

- * survie sans rechute : le plateau est à 60%

Cependant, parmi les patients qui survivent, certains doivent supporter un GVH chronique avec lequel il est difficile de vivre au quotidien. Le GVH peut être relativement limité mais parfois extensif...

- * survie sans rechute et sans complications sévères : environ 30 à 40%
- * mortalité toxique : 20%
- * rechute : < 20%

Pourquoi ne fait-on pas plus de mini-allogreffes ?

- * l'âge et l'état général doivent être pris en compte
- * le rapport bénéfice/risque doit être évalué dans le cas d'une maladie indolente
- * la disponibilité d'un donneur (mais c'est de moins en moins un problème)
- * il n'existe pas de consensus sur les indications précises.

Si une allogreffe est envisagée, on fera plutôt une mini-allogreffe qu'une greffe conventionnelle.
